

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/000875

International filing date: 28 January 2005 (28.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: SI  
Number: P-200400032  
Filing date: 29 January 2004 (29.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 16 March 2005 (16.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

**P o t r d i l o**

**C e r t i f i c a t e**

Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino potrjuje, da je priloženi dokument istoveten z izvirnikom patentne prijave, kot sledi:

*Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:*

(22) Datum prijave (*Application Date*):

29.1.2004 (29.jan.2004)

(21) Številka prijave (*Application No.*):

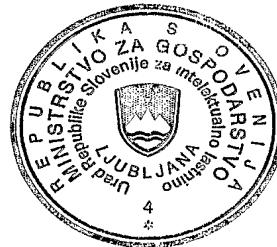
P-200400032

(54) Naziv (*Title*):

Priprava amorfne oblike tamsulozina

Za izdajo tega potrdila je bila plačana taksa v višini 255,00 SIT po prvi alinei tarifne številke 4 taksne tarife Zakona o upravnih taksah (Uradni list RS, št. 8/00 in nadaljnji).

Ljubljana, 25.11.2004



Janez Kukec-Mezek  
podsekretar



ZAHTEVA ZA PODELITEV PATENTA

1. Naslov za obveščanje:

Lek farmacevtska družba d.d.  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana  
tel.: 580 2005  
faks: 568 21 23

šifra: 33609/SI/MOP

Potrdilo o prejemu prijave  
(izpolni urad)

Datum vložitve prijave: 29. 1. 2004

Številka prijave: P-200400032

Žig urada in podpis:



2. Prijavitev (priimek, ime in naslov, za pravne osebe firma in sedež):

Lek farmacevtska družba d.d.  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana

3. Zastopnik:

Registerska številka:

4. Izumitelj (priimek, ime in naslov):

Ham Zoran, Trg Franca Fakina 7, 1420 Trbovlje

5. Naziv izuma:

Priprava amorfne oblike tamsulozina

6. Podatki o zahtevani prednostni pravici in podlagi zanjo:

7. Dodatne zahteve:

prijava je za patent s skrajšanim trajanjem  
 predhodna objava patenta po preteku \_\_\_\_ mesecev  
 prijava je izločena iz prijave številka:

8. Izjava:

izjava o skupnem predstavniku:

9. Priloge:

opis izuma, ki ima \_\_\_\_ 7 \_\_\_\_ strani 2x  
 patentni zahtevek (zahtevki), ki ima(jo) \_\_\_\_ 1 \_\_\_\_ strani; število zahtevkov: \_\_\_\_ 8 \_\_\_\_ 2x  
 skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: \_\_\_\_ 3 \_\_\_\_ 2x  
 povzetek 2x  
 potrdilo o plačilu prijavne pristojbine  
 potrdilo o deponirajujočem biološkem materialu, če gre za izum, ki ga ni mogoče drugače opisati  
 pooblastilo zastopniku  
 generalno pooblastilo zastopniku je deponirano pri uradu pod št.: \_\_\_\_\_  
 potrdilo o razstavni prednostni pravici  
 podatki o drugih prijaviteljih  
 podatki o drugih izumiteljih  
 prikaz zaporedja nukleotidov ali aminokislin v opisu  
 prijava je bila predhodno posredovana po faksu ali v elektronski obliki

|                                |                                     |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| REPUBLIKA SLOVENIJA            |                                     |
| MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO    |                                     |
| URAD ZA INTELEKTUALNO LASTNINO |                                     |
| Prejeto dne:                   | 29.01.2004                          |
| Ceobna oddaja:                 |                                     |
| Podpis:                        | Oddano (deponirano) dne: 28.01.2004 |
| Šifra:                         | Podatna številka: 1590              |

Alenka Košak

Priimek in ime ter podpis prijavitelja (zastopnika)



## PRIPRAVA AMORFNE OBLIKE TAMSULOZINA

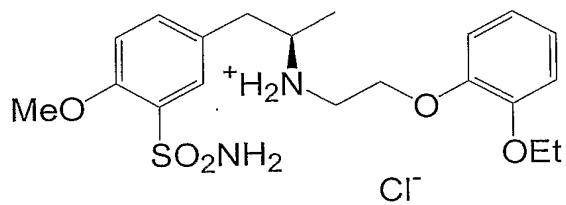
### *Področje tehnike*

Ta izum spada v področje kemije heterocikličnih spojin in farmacevtske industrije.

V ožjem smislu ta izum obravnava nov način za pripravo farmacevtsko uporabne amorfne oblike (R)-5-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)propil)-2-metoksibenzensulfonamid hidroklorida, znanega pod generičnim imenom tamsulozin hidroklorid in nov postopek priprave amorfne oblike z visoko čistoto.

### *Tehnični problem*

(R)-5-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)propil)-2-metoksibenzensulfonamid hidroklorid (formula 1), od tu naprej imenovan z generičnim farmacevtskim imenom tamsulozin, se uporablja za zdravljenje benigne hiperplazije prostate v obliki čistega R-enantiomera.



1

Obstaja potreba po tamsulozinu z visoko čistoto s spremenjeno farmakokinetiko in zato tudi po postopku za pripravo nove kristalne ali amorfne oblike na enostaven in robustno izvedljiv način z visokim izkoristkom. Prav tako je zaželeno imeti učinkovino v takšni obliki, da se jo enostavno vgradi v farmacevtsko obliko, ki zagotovi visoko biološko razpoložljivost. Za

vgradnjo v farmacevtsko obliko morajo imeti učinkovine določene želene fizikalno-kemijske lastnosti.

### *Stanje tehnike*

Patentna prijava WO 03/37851 razkriva pripravo tamsulozina preko sinteze kristalinične racemne tamsulozin-baze. Nastane racemat, ki ga je treba čistiti, npr. z drago kafra-5-sulfonsko kislino, kot je navedeno v WO 03/37850.

Za razliko od tamsulozina-baze pa pri tamsulozinu v obliki hidrokloridne soli, do sedaj ni znano, da bi ta sol obstajala v več različnih kristalnih oblikah. Prav tako ni bila znana amorfna oblika tamsulozin hidroklorida.

Za vgradnjo v farmacevtsko obliko morajo imeti farmacevtske učinkovine določene želene fizikalno-kemijske lastnosti. To so na primer topnost v vodi in nekaterih topilih, primerna velikost delcev, stabilnost in nehigroskopnost, ki jih lahko reguliramo s pripravo različnih kristalnih oblik. Tako dosežemo optimalno biorazpoložljivost.

Kristalne oblike identificiramo s fizikalno-kemijskimi metodami, ki merijo parametre, ki so odvisni od molekulske soseščine. Najbolj uporabljane metode so rentgenska praškovna difrakcija, infrardeča (=IR) spektroskopija in diferenčna dinamična kalorimetrija (=DSC).

Za amorfno snov velja, da ni nujno, da se IR-spekter razlikuje od IR-spektra kristalne oblike, običajno pa gre za odsotnost nekaterih trakov, ki so funkcija medmolekulskih vezi, prisotnih zaradi urejenosti v kristalu.

Bistveno bolj natančno kot z infrardečo spektroskopijo lahko definiramo kristalno rešetko z rentgensko difrakcijo, ki je, potem ko smo snov določev(ali) z različnimi analitskimi tehnikami, ključna metoda za razlikovanje amorfne od kristalne oblike, saj lahko snov opredelimo kot amorfno na podlagi odsotnosti odklonov pri vseh kotih v njenem rentgenskem praškovnem difraktogramu.

### *Opis nove rešitve z izvedbenimi primeri*

Predloženi izum opisuje tvorbo popolnoma amorfne oblike tamsulozin hidroklorida brez dodatnih primesi, pri čemer pa lahko tamsulozin sintetiziramo po kateremkoli postopku.

V smislu predhodnega opisa o pomembnosti fizikalno-kemijskih lastnosti aktivne učinkovine za pripravo končne farmacevtske oblike, da bi dobili za želeno doziranje primerno biološko razpoložljivost, smo poskusili pripraviti čimveč vzorcev tamsulozina z različnimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi. Pri tem smo ugotovili, da iz različnih topil dobimo delce z majhnim variiranjem velikosti, ki smo jo kasneje lahko prilagodili na želeno za izdelavo primerne farmacevtske oblike samo z mletjem.

Presenetljivo pa smo ugotovili, da z liofilizacijo vodne raztopine tamsulozina vendarle dobimo fizikalno-kemijsko obliko, ki je bistveno drugačna od znanih oblik. Takšna učinkovina je namreč v obliki finega amorfrega prahu. S to kratko in dokaj robustno metodo, brez dolgega in strogo kontroliranega procesa kristalizacije, smo enostavno dobili tamsulozin s primernimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi za vgradnjo v farmacevtsko obliko. Amorfna oblika ima mnogokrat boljšo biološko razpoložljivost kot kristalinične oblike. S tem, da je v končni fazi izolacije voda kot topilo, pa smo rešili tudi problem nezaželenih ostankov topil.

Za pripravo kakovostnih amorfnih soli za farmacevtsko uporabo potrebujemo kristalinični tamsulozin hidroklorid z visoko čistoto, saj z liofilizacijo - kot metodo za amorfizacijo - snovi ne moremo dodatno očistiti. Raztopino za liofilizacijo pripravimo tako, da raztopimo kristalinični tamsulozin hidroklorid v vodi, tako da znaša koncentracija od okrog 0,5 g/l do okrog 5 g/l, prednostno 1 g/l do okrog 5 g/l, vendar najbolj zaželeno okrog 5 g/l pri sobni temperaturi. Tako dobljeno raztopino globoko zamrznemo s tekočim dušikom. Zaželen čas liofilizacije zamrznjene raztopine je od okrog 12 do okrog 56 ur, prednostno 24 do 48 ur, najbolj zaželeno okrog 36 ur.

Pripravljeno amorfno obliko tamsulozin smo opisali in določili z naslednjimi fizikalno-kemijskimi metodami:

- a. merjenje tališča,

- b. diferencialna dinamična kalorimetrija,
- c. IR-spektroskopija in
- d. rentgenska praškovna difrakcija.

Kristalinično in amorfno obliko tamsulozin hidroklorida smo medsebojno primerjali:

a. Tališče

Za merjenje tališča smo uporabljali metodo vizualnega spremeljanja med segrevanjem na mikroskopu z ogrevalno mizico Leica Thermogalen.

Izmerjeno tališče amorfnega tamsulozin hidroklorida se ne razlikuje bistveno od tališča kristaliničnega tamsulozin hidroklorida, vzorci se talijo na intervalu med 226 in 228 °C, iz česar lahko sklepamo, da se amorfna oblika predhodno pretvori v kristalinično (kar kaže tudi DSC).

b. Diferenčna dinamična kalorimetrija

Uporabili smo diferenčni dinamični kalorimeter Mettler Toledo DSC822<sup>e</sup>. Meritve smo izvajali v odprtih lončkih s hitrostjo segrevanja 3 °C/min, s prepihovanjem z dušikom. Termograma kristalinične in amorfne oblike prikazujeta sliki 1 in 2.

Kristalinični tamsulozin hidroklorid ima samo eno endotermno spremembo pri 230 °C, ki predstavlja tališče. Amorfna oblika kaže na termogramu pri 100 °C eksotermen vrh, ki predstavlja kristalizacijo amorfne oblike v kristalinično z nadaljnjim endoternim vrhom pri 230 °C, ki predstavlja tališče.

c. IR-spektroskopija

Uporabili smo infrardeči spektrometer »Bio-Rad FTS-60, Digilab-Division«.

Posneti IR spektri so razvidni iz slik 3 in 4. Najizrazitejši absorpcijski maksimumi med 3.500 in 700  $\text{cm}^{-1}$  so navedeni v naslednji tabeli:

| Kristalinični tamsulozin hidroklorid ( $\text{cm}^{-1}$ ) | Amorfni tamsulozin hidroklorid ( $\text{cm}^{-1}$ ) |
|---|---|
| -   | 3449  |
| 3.355   | -   |
| 3.308   | -   |
| 3.167   | -   |
| 3.084   | -   |
| 2.983   | 2.926   |
| 1.610   | 1.609   |
| 1.506   | 1.504   |
| 1.499   | 1.497   |
| 1.339   | 1.328   |
| 1.251   | 1.255   |
| 1.215   | 1.213   |
| 1.160   | 1.159   |
| 1.128   | 1.128   |
| 1.018   | -   |
| 819   | -   |
| 748   | 752   |
| 717   | -   |

IR spektra amorfne in kristalinične oblike tamsulozin hidroklorida se razlikujeta predvsem v intenzitetah abrорcijskih trakov. Pri amorfni obliki so absorpcijski trakovi širši in zaobljeni, opazna je odsotnost številnih trakov v primerjavi s kristalinično obliko. To je značilno predvsem na področju med 1000 in 1100  $\text{cm}^{-1}$  ter 1450 in 1500  $\text{cm}^{-1}$ . Bistvena razlika je pri 3450  $\text{cm}^{-1}$ , kjer je pri amorfni

obliki le en izrazito širok absorpcijski trak, medtem ko je pri kristalinični več manj izrazitih.

d. Rentgenska praškovna analiza

Vzorci so bili posneti na aparaturi Philips PW 1710 z refleksijsko tehniko pri pogojih: CuK $\alpha$  radiacija, območje od  $2^\circ$  do  $37^\circ 2\theta$ , korak  $0,04^\circ 2\theta$ , integracijski čas 1 sekunda).

Rentgenski praškovni difraktogrami amorfne oblike tamsulozin hidroklorida kažejo odstotnost diskretnih uklonov, značilnih za kristalne oblike in zvezno uklanjanje v celotnem merjenem območju, kar je nedvomno potrditev amorfnosti materiala, za razliko od kristaliničnega vzorca, ki kaže izrazite trakove pri kotih, ki so značilni za kristalinično obliko. Oba difraktograma sta prikazana na priloženih slikah 5 in 6. Najbolj izraziti trakovi kristalinične oblike so pri naslednjih  $2\theta$  : 11.0, 14.5, 15.2, 15.7, 16.7, 17.5, 19.2, 20.8, 22.3, 23.0, 23.5, 24.3, 25.2.

Tamsulozin hidroklorid, pridobljen po postopku v smislu izuma, je primeren za farmacevtsko uporabo v katerikoli farmacevtski obliki

Izum pojasnjujejo, vendar z ničimer ne omejujejo, naslednji izvedbeni primeri:

*Primer 1*

5-(2-(2-*etoksifenoksi*)-*etilamino*)-*propil*)-2-*metoksi-benzensulfonamid hidroklorid (tamsulozin)*

10 g (R)-2-[N-(trifluoroacetil)amino]-1-(4'-metoksi-3'-sulfamoil)fenilpropana, 19 g 2-(*o*-*etoksifenoksi*)*etil bromida* in 170 ml MeOH refluktiramo 43 ur. MeOH vakuumsko uparimo na rotavaporju pri  $60^\circ\text{C}$ . Preostanku dodamo 170 ml vode, 130 ml etilacetata in med hlajenjem in mešanjem 16 g 50 %-nega NaOH. Če obe fazni nista bistri, dodamo še NaOH do zbistritve. Po ločbi obeh faz vodno fazo ekstrahiramo še z dvakrat po 100 ml etilacetata. Združene

ekstrakte speremo z dvakrat po 130 ml vode in vakuumsko uparimo na rotavaporju pri 60 °C. Raztopimo ga v 100 ml EtOH in dodamo med hlajenjem in mešanjem 7 ml etanolne HCl (pribl. 300 mg HCl/ml). Med hlajenjem (0 °C) mešamo 4 ure in nastali surovi tamsulozin hidroklorid odcentrifugiramo in speremo z 20 ml hladnega EtOH in sušimo v vakuumu pri 40 °C. Dobimo 7,0 g produkta, ki ga lahko dodatno očistimo s kristalizacijo iz metanola.

*Primer 2:*

Priprava amorfnega tamsulozina

1,00 g kristaliničnega tamsulozin hidroklorida raztopimo v 200 ml vode. Za pospešitev raztopljanja lahko zmes rahlo segrejemo. Dobijeno bistro raztopino filtriramo in jo zamrznemo. Zamrznjeno zmes liofiliziramo 36 ur. Dobimo fin bel prah.

Opis slik

Slika 1: DSC-krivulja kristalinične oblike tamsulozin hidroklorida

Slika 2: DSC-krivulja amorfne oblike tamsulozin hidroklorida

Slika 3: IR-spekter kristalinične oblike tamsulozin hidroklorida

Slika 4: IR-spekter amorfne oblike tamsulozin hidroklorida

Slika 5: Rentgenski praškovni difraktogram kristalinične oblike tamsulozin hidroklorida

Slika 6: Rentgenski praškovni difraktogram amorfne oblike tamsulozin hidroklorida

Lek farmacevtska družba d.d.

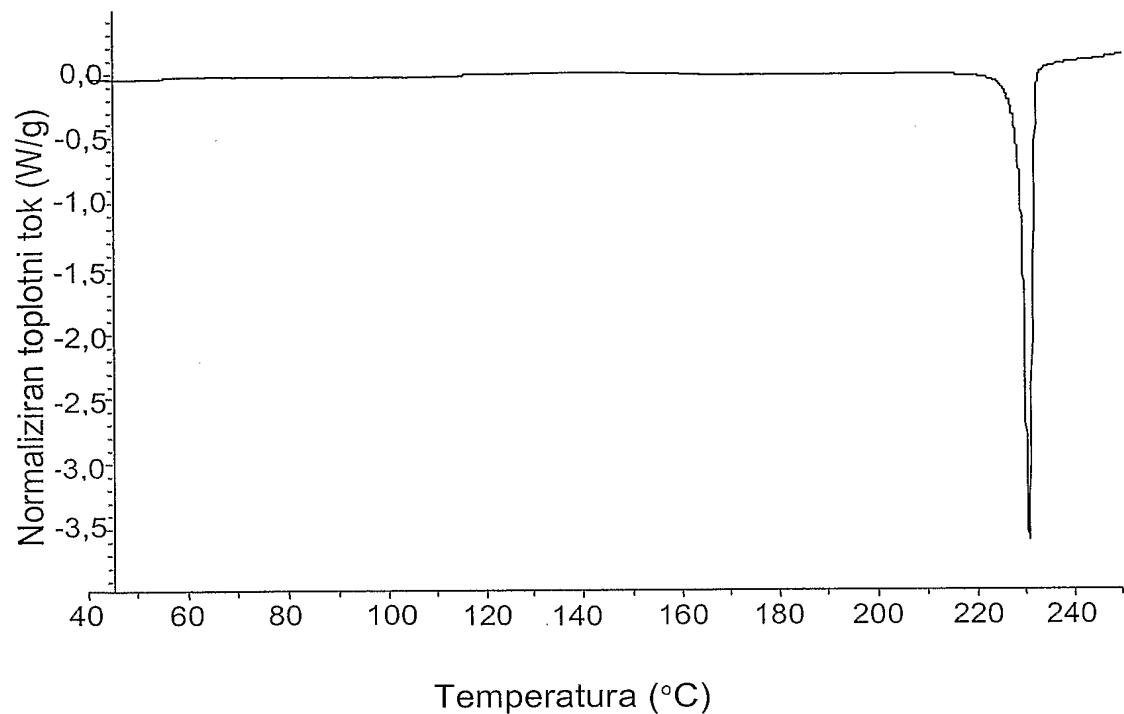
*PATENTNI ZAHTEVKI*

1. Tamsulozin hidroklorid, ((R)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)propil)-2-metoksibenzensulfonamid) hidroklorid, v amorfni obliki.
2. Učinkovina tamsulozin hidroklorid, značilna po tem, da je tamsulozin hidroklorid v amorfni obliki prisoten vsaj v detektibilni količini.
3. Učinkovina tamsulozin hidroklorid, značilna po tem, da je tamsulozin hidroklorid v amorfni obliki sintetiziran po kateremkoli postopku.
4. Postopek za pripravo amorfne oblike tamsulozin hidroklorida, značilen po tem, da obsega liofilizacijo vodne raztopine tamsulozin hidroklorida.
5. Farmacevtska oblika s tamsulozin hidrokloridom in drugimi farmacevtsko sprejemljivimi pomožnimi snovmi, značilna po tem, da vsebuje tamsulozin hidroklorid v amorfni obliki.
6. Farmacevtska oblika s tamsulozin hidrokloridom in drugimi farmacevtsko sprejemljivimi pomožnimi snovmi, značilna po tem, da vsebuje tamsulozin hidroklorid, pripravljen po postopku iz zahtevka 4.
7. Uporaba tamsulozin hidroklorida v amorfni obliki za pripravo farmacevtske oblike skupaj z drugimi farmacevtsko sprejemljivimi pomožnimi snovmi.
8. Uporaba tamsulozin hidroklorida v amorfni obliki za pripravo zdravila za zdravljenje benigne hiperplazije prostate.

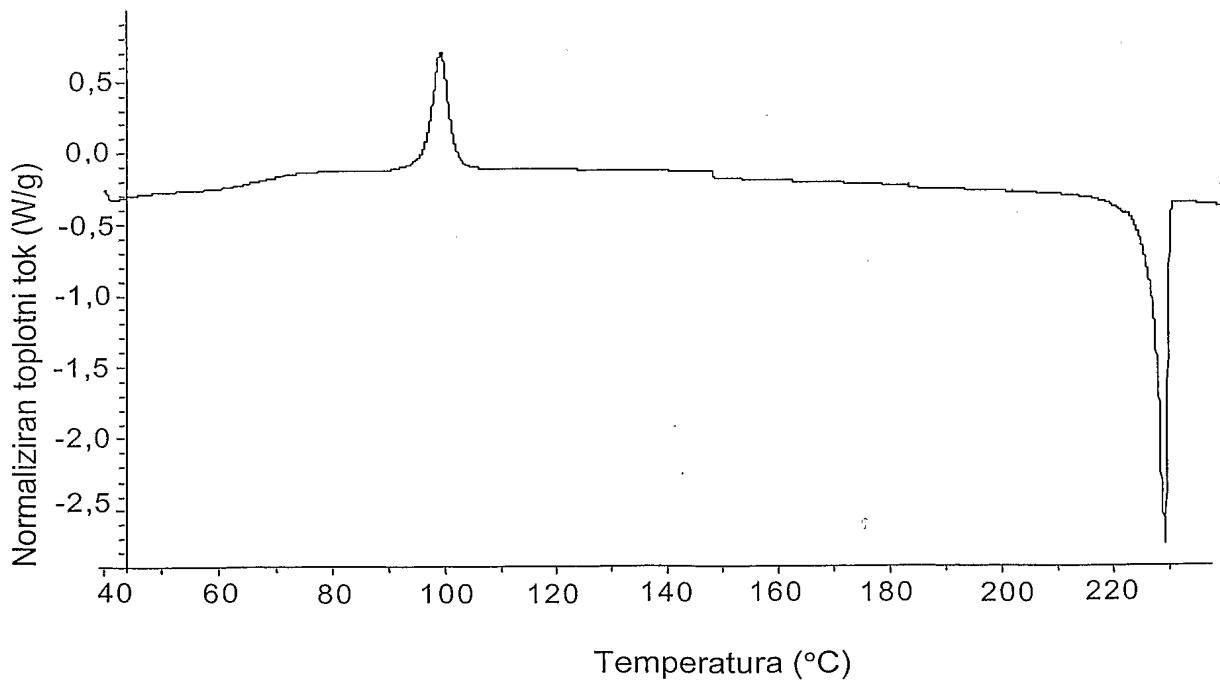
Lek farmacevtska družba d.d.

*IZVLEČEK*

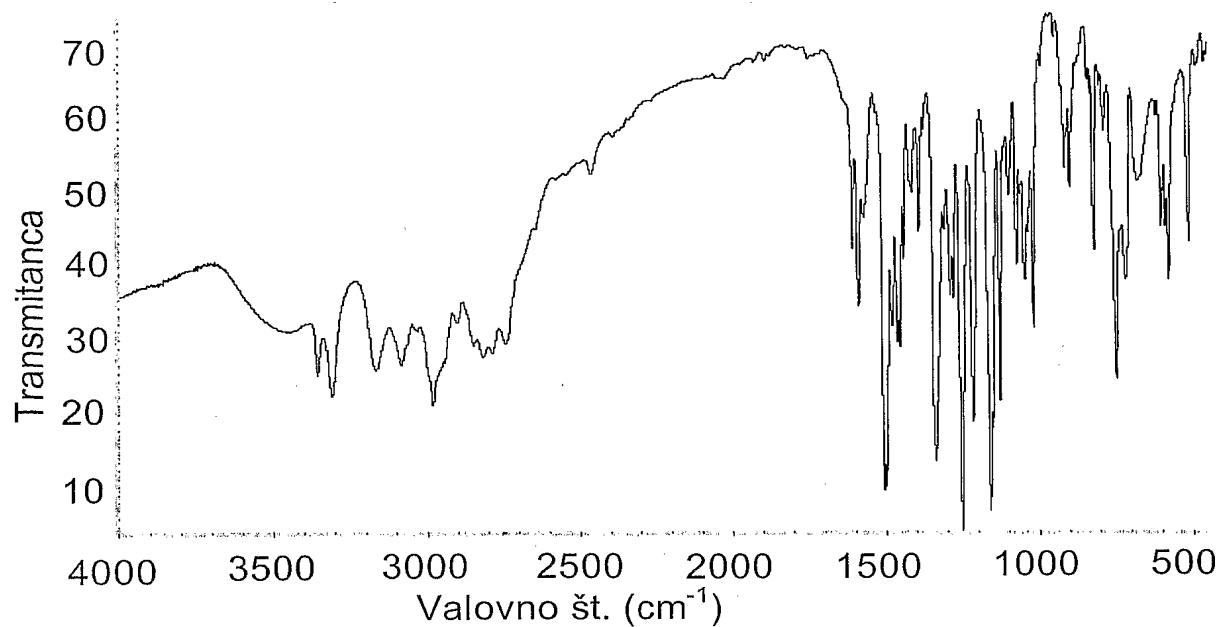
V izumu prikazujemo postopek za pripravo amorfnega tamsulozin hidroklorida z liofilizacijo ter razkrivamo njegove lastnosti.



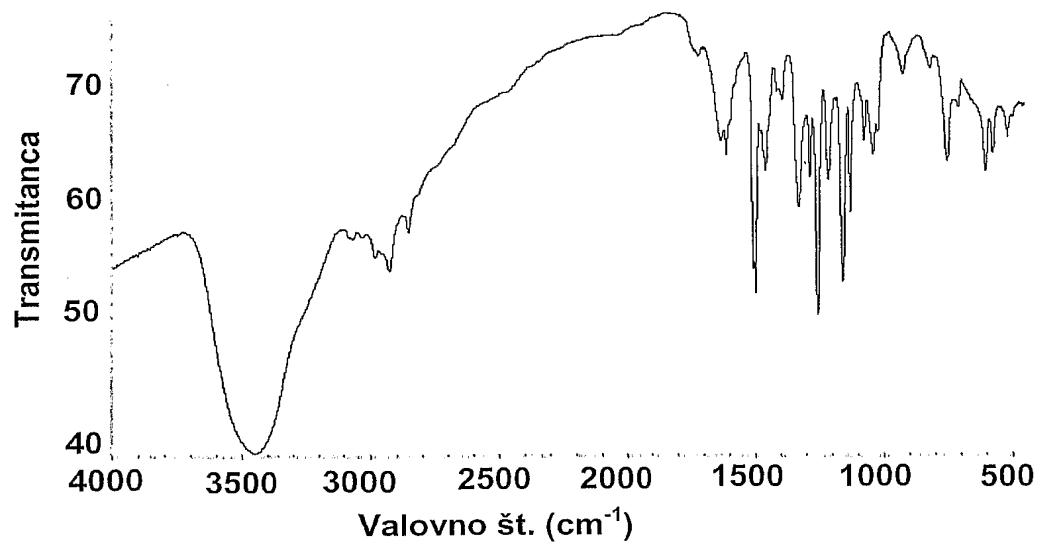
Slika 1



Slika 2



Slika 3



Slika 4

